论 著

MR弥散张量成像对缺氧缺血性脑病的Meta分析报告

郑州大学第三附属医院放射科
(河南 郑州 450052)
党保华 赵 鑫 宋 娟
张小安

【摘要】**目的** 采用Meta分析综合定量评价MR弥散张量成像对缺氧缺血性脑病的诊断价值。**方法** 检索美国医学索引Medline、Ovid、Springer、Elsevier、Lippincott Williams&Wilkins(Lww)数据库及中国期刊网国内文献库(CNKI)1997年1月至2016年12月公开发表的中英文文献，分析软件为RevMan 5.3，合并效应量为加权均数差(weighted mean difference，WMD)。**结果** 纳入研究DTI诊断HIE的文献共13篇。结果显示：(1)轻、中、重度HIE组新生儿内囊后肢、胼胝体膝部、压部各向异性分数(fractional anisotropy，FA)值比对照组新生儿低，其中内囊后肢WMD及95%CI为-0.04(-0.06，-0.02)、-0.07(-0.10，-0.03)、-0.07(-0.10，-0.03)；胼胝体压部WMD及95%CI为-0.09(-0.10，-0.07)、-0.09(-0.12，-0.06)、-0.19(-0.33，-0.05)；胼胝体膝部WMD及95%CI为-0.06(-009，-0.03)、-0.07(-0.10，-0.05)、-0.13(-0.21，-0.06)。(2)轻度HIE组新生儿在顶叶白质、额叶白质区FA值与对照组新生儿相比无统计学意义；中重度组FA值比对照组新生儿低。(3)豆状核、丘脑、尾状核及放射冠区FA值与对照组新生儿相比无统计学意义。**结论** 内囊后肢、胼胝体压部及膝部是HIE受累最明显的部位；其FA值降低可为HIE的早期诊断提供影像学依据。

【关键词】缺氧缺血性脑病；弥散张量成像；Meta分析
【中图分类号】R742
【文献标识码】A
DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2019.01.001

通讯作者：党保华

Meta-analysis of MR Diffusion Tensor Imaging for Hypoxic-Ischemic-cephalopathy

DANG Bao-hua, ZHAO Xin, SONG Juan, et al., Department of Radiology, The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

[Abstract] ***Objective*** To evaluate the value of MR diffusion tensor imaging in the diagnosis of hypoxic - ischemic -cephalopathy by Meta- analysis. ***Methods*** Searching the related literatures in Medline, Ovid, Springer, Elsevier, Lippincott Williams&Wilkins (Lww) and the Chinese Journal Net (CNKI) from January 1997 to December 2016, analysis software for the RevMan 5.3, the combined effect was the weighted average difference (WMD). ***Results*** A total of 13 articles were included in the study of DTI diagnosis of HIE. The results showed that: (1) The FA value of the posterior limb of internal capsule, the plenium and genu of corpus callosum in the neonates with mild, moderate and severe HIE were lower than that in the control group of which the value of WMD and 95% CI in the posterior limb of Internal capsule were −0.04 (−0.06, −0.02), −0.07 (−0.10, −0.03), −0.07(−0.10,−0.03), of which the value of WMD and 95% CI in the Splenium of corpus callosum were −0.09(−0.10,−0.07), −0.09(−0.12,−0.06), −0.19(−0.33,−0.05); of which the value of WMD and 95% CI in the Genu of corpus callosum were −0.06(−009,−0.03), −0.07(−0.10,−0.05), −0.13(−0.21,−0.06). (2)There was no significant difference in the FA value of the Parietal white matter, frontal white matter in neonates with mild HIE group compared with the control group. The FA value of moderate to severe group was lower than that of control group.(3) There were no statistically significant in comparing the FA value of lentiform nucleus, thalamus, caudate nucleus and radiation crown with neonatal control group. ***Conclusion*** The posterior limb of internal capsule, the splenium and genu of corpus callosum were the most obvious parts of HIE involvement. The decrease of FA value can provide imaging basis for the early diagnosis of HIE.

[Key words] Hypoxia-Ischemia; Brain; Diffusion Tensor Imaging; Meta-Analysis

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxia ischemia cephalopathy，HIE)是新生儿窒息的重要并发症之一，也是导致儿童神经系统伤残的常见原因之一[1]。轻者可治愈，严重者可导致患儿智力低下、发育落后、脑瘫、癫痫，甚至死亡。对HIE患儿及时进行干预和治疗直接关系到患儿预后，因此早期诊断HIE、明确HIE脑损伤的程度和范围显得尤为重要。磁共振扩散张量成像(diffusion tensor imaging，DTI)能够无创的对白质纤维束发育状况进行定量评价，并且对发现脑白质损伤比常规MRI敏感[2]。笔者采用循证医学Meta分析的方法评价DTI在HIE诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 文献检索与筛选 资料来源：文献检索的数据来源于美国医学索引(Medline)、Ovid、Springer、Elsevier、Lippincott Williams&Wilkins(Lww)数据库及中国期刊网国内文献库(CNKI)1997年1月至2016年12月公开发表的中英文文献，按照中华医学会儿科学分会新生儿组制定的“新生儿HIE诊断标准”纳入标准筛选文献。中文检索词为：“弥散张量成像”、“缺氧缺血性脑损伤”或“缺氧缺血性脑病”。英文检索词为：“Diffusion Tensor Imaging”、“Hypoxic ischemic imaging”、“Hypoxic ischemic Brain damage”、“Hypoxia”或“white matter damage”。

纳入标准：根据Cochrane协作网中关于诊断试验性研究的纳入标准，确定为：(1)1997年1月至2016年12月公开发表的中文和英文文献；(2)研究目的为评价DTI对HIE的诊断价值；(3)研究对象为人类；(4)病例组与对照组均为足月儿，民族国家不限；(5)能从文献中直接提取出DTI中各个病变部位及正常部位的FA值。

排除标准：(1)以实验动物为研究对象；(2)数据不完整；(3)重复发表的文献；(4)未公开发表的文献；(5)文献综述、讲座、述评类文献。

1.2 资料提取 由2名评价员独立对入选文献进行质量评估和数据提取，并相互核对、商议及汇总。提取内容包括研究者、发表年限、研究对象的数量及研究类型。DTI结果信息的提取：提取所选取的ROI及对应正常部位的FA值。

1.3 文献质量评价 在文献检索的过程中，采用双人独立检索制。共纳入13篇文献，其中中文11篇、英文2篇。其中8篇文献中详细报道了HIE的诊断及分级标准；6篇文献中分组采用了盲法。根据异质性结果，选用不同的效应合并模型。

质量评价标准：根据经纽卡斯尔渥太华量表(Newcastle. Ottawa Scale，NOS)对纳入文献进行质量评价。病例-对照研究文献质量评价主要包括三项内容：病例选择、基线可比性和暴露因素；共8个评价条目，每个条目有1～2个得分点，若符合该得分点则获1分，反之为0，质量分数范围为0到9，分数高显示文献质量优。由2名评价员独立评价，若有争议，则由第3名评价员介入，若总分≥5分，认为质量可靠。

1.4 统计学方法 采用Review Manager 5.3软件进行定量合并，以WMD值及95% CI为合并效应指标，采用χ检验联合I^2指标对纳入研究进行异质性检验，若P＜0.1及I^2＞50%时，表示研究间存在异质性，采用随机效应模型；若P＞0.1及I^2＜50%时，表示研究间无明显异质性，则选用固定效应模型。

2 结 果

2.1 纳入文献的一般情况 共纳入文献13篇，其中英文2篇，中文11篇。文献检索流程及结果见图1，所有纳入文献的一般研究的特征及诊断信息见表1。

2.2 Meta分析结果及分析 缺氧缺血性脑病早产儿与足月儿具有一定的差异性，二者的发生机制不同，不易笼统地纳入到一起来分析，而早产儿的相关研究较少，故本次仅纳入足月儿相关研究。共纳入13篇文献，其中中文11篇、英文2篇。

2.2.1 轻度HIE组各部位FA值与对照组的Meta分析：依异质性检验结果，采用随机效应模型。Meta分析显示：(1)轻度HIE组内囊后肢、豆状核、丘脑、胼胝体膝部、胼胝体压部FA值比对照组低，效应合并值分别为(WMD=-0.04，95%CI [-0.06，-0.02]；P＜0.01内囊后肢)；(WMD=-0.01，95%CI [-0.02，-0.00]；P＜0.01豆状核)；(WMD=-0.06，95%CI [-011，-0.01]；P＜0.01丘脑)；(WMD=-0.06，95%CI [-009，-0.03]；P＜0.01胼胝体膝部)；(WMD=-0.09，95%CI [-0.10，-0.07]；P＜0.01胼胝体压部)。(2)轻度HIE组额叶白质、顶叶白质FA值与对照组相比无显著差异。效应合并值分别为(WMD=-0.02，95%CI[-0.04，-0.00]；P＞0.01额叶白质)；(WMD=-0.03，95%CI[-0.05，-0.00]；P＞0.01顶叶白质)。分析结果见表3。

异质性较大，故对内囊后肢分析时采用以磁场强度及研究人种进行亚组分析，异质性依然较大，但Meta分析结果与亚组分析前一致。敏感性分析显示结果稳健性较好，但仅有豆状核发表偏倚漏斗图对称，可能原因为仅纳入中英文文献的缘故(图2)。

2.2.2 中度HIE组各部位FA值与对照组的Meta分析：依异质性检验结果，采用随机效应模型。Meta分析显示：(1)中度HIE组内囊后肢、胼胝体膝部、胼胝体压部、额叶白质及顶叶白质FA值比对照组低，效应合并值分别为(WMD=-0.07，95%CI [-0.10，-0.03]；P＜0.01内囊后肢)；(WMD=-0.07，95%CI [-0.10，-0.05]；P＜0.01胼胝体膝部)；(WMD=-0.09，95%CI [-0.12，-0.06]；P＜0.01胼胝体压部)；WMD=-0.06，95%CI [-0.10，-0.01]；P＜0.01额叶白质)；(WMD=-0.06，95%CI [-0.08，-0.02]；P＜0.01顶叶白质)。(2)豆状核、丘脑及尾状核FA值与对照组相比无显著差异。效应合并值分别为(WMD=-0.21，95%CI (-0.53，0.12)；P＞0.01豆状核)；(WMD=-0.11，95%CI (-0.24，0.02)；P＞0.01丘脑)；(WMD=-0.05，95%CI [-0.11，0.01]；P＞0.01尾状核)。分析结果见表3。

异质性较大，在对中度HIE组内囊后肢分析时采用以磁场强度及研究人种进行亚组分析，异质性依然较大，但Meta分析结果与亚组分析前一致。敏感性分析显示结果稳健性较好，但发表偏倚漏斗图不对称，可能原因为仅纳入中英文文献的缘故。

2.2.3 重度HIE组各部位FA值与对照组的Meta分析：依异质性检验结果，采用随机效应

表1 纳入文献的一般资料汇总

作者及发表时间	例数（病例组\对照组）	HIE诊断标准	磁场强度	日龄	后处理软件
李红新2015[3]	34\10	中华医学会儿科学会新生儿组修订HIE标准(2004年长沙)	philips achievable 3.0T	足月儿	siemans sygno Neuro 3D
李清勇2015[4]	45\20	中华医学会儿科学会新生儿组修订HIE标准（2005年）	GE signa 3.0T	足月儿	GE function tool
向葵2016[5]	58\20	中华医学会儿科学会新生儿组修订HIE标准（2004年长沙）	Siemans 3.0T	足月儿	Neuro03d
朱志军2014[6]	36\12	中华医学会儿科学会新生儿组修订HIE标准（2005年）	philips achievable 1.5T	足月儿	philip EWS FiberTrak
柏天军2012[7]	25\7	中华医学会儿科学会新生儿组修订HIE标准（2004年长沙）	GE signa EXCITE HD 3.0T	足月儿	GE ADW4.3 function tool
沈全力2009[8]	28\24	中华医学会儿科学会新生儿组修订HIE标准（2004年长沙）	siemans avanto 1.5T	足月儿	siemans sygno Neuro 3D
徐运军2005[9]	20\10	中华医学会儿科学会新生儿组修订HIE标准（1996年杭州）	GE singa 1.5T	足月儿	GE function tool
贾林燚2013[10]	56\30	国内标准	philips achieve3.0T	足月儿	philip EWS FiberTrak
G.ancora2013[11]	20	the Cool Cap Trial	GeneralElec 1.5T	term newborns	Post-processing station
李静2013[12]	30\18	无	GE 1.5T	足月儿	GEADW4.3 function tool
Fuyong Zhang 2016[13]	38\38	described previously by Volpe et al	Siemansmagnetom 3.0T	term newborns	Volume-one 1.72 and dTV IIs
胡玉莲2015[14]	15\15	无	西门子1.5T	足月儿	西门子处理站
邢可舟2016[15]	16\14	中华医学会儿科学会新生儿组修订HIE标准（2005年）	Siemansmagnetom 3.0T	足月儿	siemans sygno Neuro 3D

表2 纳入研究NOS评价得分表

纳入文献	病例选择（分）				基线可比性（分）		暴露因素（分）			合计
	病例的确定	病例的典型性	对照选取	对照的确定	控制重要混杂因素	控制任何混杂因素	暴露确定	病例、对照暴露确定相同	无应答率	
李红新2015[3]	0	1	0	1	0	0	1	1	1	5
李清勇2015[4]	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
向葵2016[5]	1	1	0	1	1	0	1	1	1	7
朱志军2014[6]	1	1	0	1	1	0	1	1	1	7
柏天军2012[7]	1	1	0	1	1	0	1	1	1	7
沈全力2009[8]	0	1	0	1	0	0	1	1	1	5
徐运军2005[9]	1	1	0	1	1	0	1	1	1	7
贾林燚2013[10]	1	1	0	1	1	0	1	1	1	7
G.ancora2013[11]	0	1	0	1	1	0	1	1	1	6
李静2013[12]	1	1	0	1	1	0	1	1	1	7
Fuyong Zhang 2016[13]	0	1	0	1	1	0	1	1	1	6
胡玉莲2015[14]	0	1	0	1	1	0	1	1	1	6
邢可舟2016[15]	0	1	0	1	1	0	1	1	1	6

模型。Meta分析显示：(1)重度HIE组内囊后肢、丘脑、胼胝体膝部、胼胝体压部、额叶白质及顶叶白质FA值比对照组低，效应合并值分别为(WMD=-0.07，95%CI [-0.10，-0.03]；P＜0.01内囊后肢)；(WMD=-0.18，95%CI [-035，-0.02]；P＜0.01丘脑)；(WMD=-0.13，95%CI [-0.21，-0.06]；P＜0.01胼胝体膝部)；(WMD=-0.19，95%CI [-0.33，-0.05]；P＜0.01胼胝体压部)；(WMD=-0.07，95%CI [-0.13，-0.02]；P＜0.01额叶白质)；(WMD=-0.06，95%CI [-0.11，-0.02]；P＜0.01顶叶白质)。(2)豆状核、尾状核FA值与对照组相比无显著差异。效应合并值分别为(WMD=-0.47，95%CI [-1.26，0.32]；P＞0.01)；(WMD=-0.06，95%CI [-0.13，0.02]；P＞

表3 不同程度HIE组与对照组在不同部位FA值的效应均数差及95%CI

部位	轻度组		中度组		重度组	
	纳入研究数/病例数	WMD及95%CI	纳入研究数/病例数	WMD及95%CI	纳入研究数/病例数	WMD及95%CI
顶叶白质	7/188	-0.03 (-0.05, -0.00)	7/208	-0.05 (-0.08, -0.02)	7/188	-0.06 (-0.11, -0.02)
豆状核	5/169	-0.01 (-0.01, -0.00)	5/159	-0.21 (-0.53, 0.12)	4/144	-0.47 (-1.26, 0.32)
额叶白质	8/218	-0.02 (-0.04, -0.00)	8/238	-0.06 (-0.10, -0.01)	8/218	-0.07 (-0.13, -0.02)
内囊后肢	12/431	-0.04 (-0.06, -0.03)	11/418	-0.06 (-0.09, -0.03)	11/350	-0.10 (-0.15, -0.05)
胼胝体膝部	5/156	-0.06 (-0.09, -0.03)	5/176	-0.07 (-0.10, -0.05)	5/156	-0.13 (-0.21, -0.06)
胼胝体压部	5/184	-0.09 (-0.10, -0.07)	5/176	-0.09 (-0.12, -0.06)	5/156	-0.19 (-0.33, -0.05)
丘脑	5/141	-0.06 (-0.11, -0.01)	5/143	-0.11 (-0.24, 0.02)	4/111	-0.18 (-0.35, -0.02)
尾状核	3/98	-0.02 (-0.04, 0.01)	3/104	-0.05 (-0.11, 0.01)	3/92	-0.06 (-0.13, 0.02)

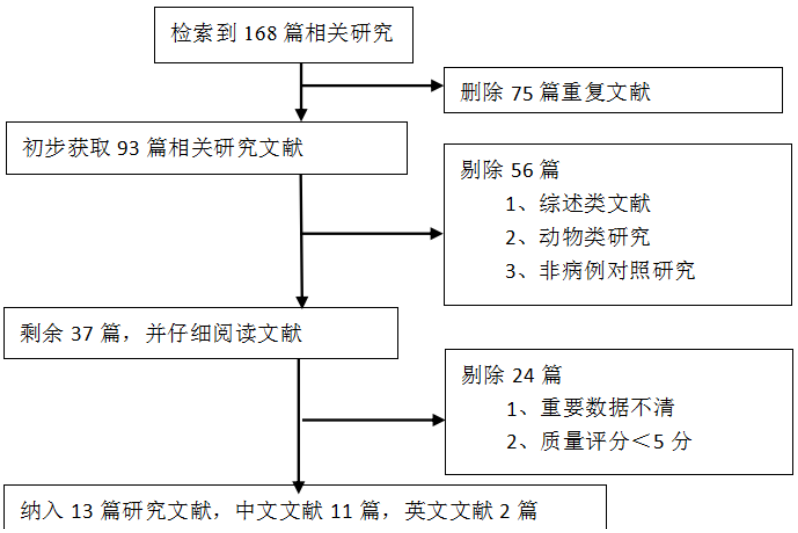

图1 文献筛选流程。

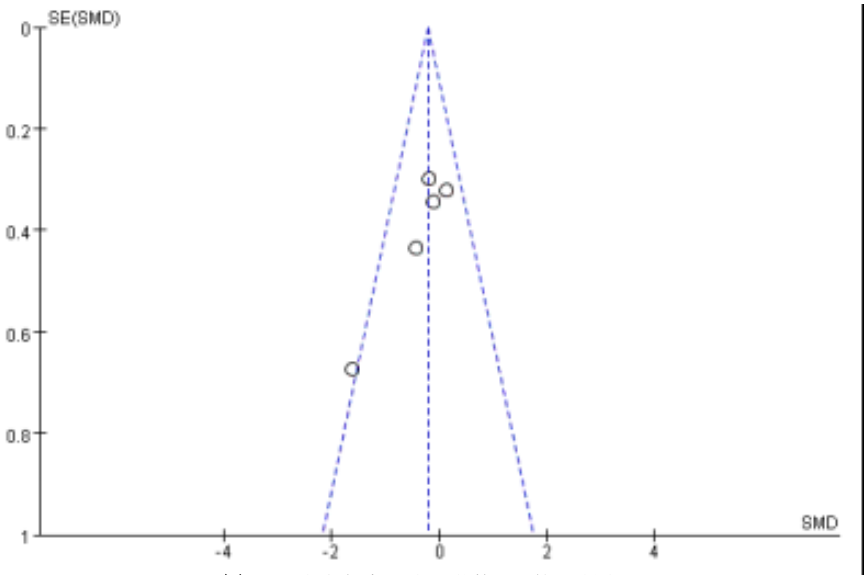

图2 对照组与轻度HIE组豆状核FA比较漏斗图。

0.01)。分析结果见表3。

异质性较大，在对中度HIE组内囊后肢分析时采用以磁场强度及研究人种进行亚组分析，异质性依然较大。敏感性分析显示结果稳健性较好，但发表偏倚漏斗图不对称，可能原因为仅纳入中英文文献的缘故。

3 讨 论

DTI技术特征性参数FA值对HIE早期诊断的价值[16]。DTI技术已经被证实对于中重度HIE有很好的预测价值，是诊断新生儿HIE的重要方法之一[17-18]。HIE的诊断标准需要临床随访的结果，近年来，已有多个研究学者从不同方面，应用磁共振的不同检查技术对HIE的诊断进行了研究[19]，强调了MRI技术在HIE的早期诊断中的重要作用。不同阶段的HIE患儿的早期准确诊断直接影响到患儿治疗方案的制定及预后[20]。但是MR DTI在HIE早期诊断的应用中却缺乏询证医学证据。

循证医学如要获得令人信服的结论需要保证入组文献的权威性、代表性及全面性。比如在入组查新标准中鉴于HIE的表述方法差异较大，除了国人习惯采用的HIE以外，英文的表述很多，如Hypoxia、white matter damage等等，甚至在PVL的研究中也有涉及缺氧缺血脑病的研究。故检索相关的关键词，以保证本次的查全率。

文献纳入时间段为1997年～2016年间所发表的文献，众所周知，DTI技术是一种不断发展的一门新技术，仅仅在近10年，乃至近5-6年才在后处理方面有了较大程度的改进，而早期DTI在扫描与处理方法方面均存在一定程度的缺陷，这样也会在一定程度

上影响对结果的准确判定。故本次评价的敏感性分析主要方案为去掉2010年以前的研究文献后，重新评价，以验证结果的稳健性。

本次Meta分析的异质性较大，分析其原因可能主要在于HIE的诊断及分级标准不一；正常组新生儿的选择标准不一；设备及设置参数不一；FA值的测定方式不一，如有些文献采用同部位三次重复测量取平均值；新生儿的日龄不一，其对缺氧的耐受力不一。本次Meta分析尝试采用亚组分析的方式来减少异质性的来源，降低异质性的大小，但是结果却不尽人意；究其原因是异质性的来源较多、混杂因素多，单一因素的处理难以达到预定的期望。故准确的结果还需设计严谨、控制混杂因素全面的前瞻性病例对照研究进一步验证。

本次Meta分析的漏斗图大都不对称，提示发表偏倚较大。究其原因有纳入文献仅限于中英文文献，限制了纳入文献的语言、地域、人种等方面的来源；各个单次研究文献的样本量较小，远远没有达到大样本含量的要求；对测量偏倚方面的控制也不一样，如设备的规格及测量参数不一，另有些文献采用同部位三次重复测量取均数法，有些文献采用同一解剖部位的相近位置的均数。故准确的结果还需大样本含量的前瞻性病例对照研究进一步验证。

Meta分析结果的敏感性分析的控制。单次研究文献的测量存在很大的偶然性失误，如柏天军2012[7]病例组中，有5名HIE新生儿由于觉醒或躁动不安等原因导致扫描失败，故除去柏天军2012文献后，对剩余文献进行Meta分析，合并结果没有改变。本次Meta分析采用逐一除去一篇纳入文献，对剩余文献分别进行Meta分析，其结果并无显著改变，故本次Meta分析结果受单一的研究影响较小，结果相当可靠。

从询证医学的角度得出，HIE的损伤部位主要集中在胼胝体压部、胼胝体膝部及内囊后肢，且FA值下降程度与HIE分级呈正相关；随着HIE程度的加深，累及额叶及顶叶白质，其FA值下降程度与HIE分级呈正相关，但低于同级HIE胼胝体压部、胼胝体膝部及内囊后肢；不累及或较少累及豆状核、尾状核及放射冠部位。

参考文献

[1] 李艳,杜奕,陈志强,等.缺氧缺血性脑病患儿表观扩散系数与行为神经测定评分的相关性研究[J].中华放射学杂志,2015,49(2):133-137.

[2] 蔡清,薛辛东,富建华.新生儿缺氧缺血性脑病磁共振的研究进展[J].中华儿科杂志,2010,48(3):227-231.

[3] 李红新,屠文娟,董选,等.磁共振弥散张量成像在新生儿缺氧缺血性脑病亚急性期的应用研究[Z].中国浙江湖州:20152.

[4] 李清勇,吉红月,吉吉喆,等.弥散张量成像对新生儿缺氧缺血性脑病的临床分析[J].医疗装备,2015,(10):42-43.

[5] 向葵,干芸根,王宏伟,等.扩散张量成像各向异性分数在足月新生儿缺氧缺血性脑病中的应用[J].中国医学影像学杂志,2016,24(4):248-252.

[6] 朱志军,曹满瑞,张碧娟,等.扩散张量成像在足月新生儿缺氧缺血性脑病诊断的应用价值[J].临床放射学杂志,2014,33(5):761-764.

[7] 柏天军,于龙,王涛,等.3.0T磁共振扩散张量成像FA值在新生儿HIE早期诊断中的研究[J].医学影像学杂志,2012,22(4):514-518.

[8] 沈全力,冯晓源,钱镔.FA值在新生儿缺氧缺血性脑病随访中的应用[J].中国医学计算机成像杂志,2009,15(2):158-163.

[9] 徐运军,刘斯润.常规MRI正常的新生儿缺氧缺血性脑病弥散张量成像初探[J].立体定向和功能性神经外科杂志,2005,18(3):158-162.

[10] 贾林燚.弥散张量成像对新生儿缺氧缺血性脑病的诊断价值[J].河北医药,2013,35(2):236-237.

[11] Ancora G,Testa C,Grandi S,et al.Prognostic value of brain proton MR spectroscopy and diffusion tensor imaging in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated by brain cooling[J].Neuroradiology,2013,55(8):1017-1025.

[12] 李静,索凌云,任转琴,等.ESWAN结合FA值对新生儿缺氧缺血性脑病的诊断价值研究[J].医学影像学杂志,2013,23(8):1165-1169.

[13] Zhang F,Liu C,Qian L,et al.Diffusion Tensor Imaging of White Matter Injury Caused by Prematurity-Induced Hypoxic-Ischemic Brain Damage[J].Med Sci Monit,2016,22:2167-2174.

[14] 胡玉莲.DTI在足月新生儿窒息后脑损伤中的应用效果观察[J].中国卫生产业,2015,(24):105-107.

[15] 邢可舟.新生儿缺氧缺血性脑病的磁共振弥散张量成像及动脉自旋标记成像的诊断价值研究[D].山东大学,2016.

[16] Brissaud O,Amirault M,Villega F,et al.Efficiency of fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient on diffusion tensor imaging in prognosis of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a methodologic prospective pilot study[J].AJNR Am J Neuroradiol,2010,31(2):282-287.

[17] Ward P,Counsell S,Allsop J,et al.Reduced fractional anisotropy on diffusion tensor magnetic resonance imaging after hypoxic-ischemic encephalopathy[J].Pediatrics,2006,117(4):e619-e630.

[18] 昌爱武.弥散张量白质纤维示踪术研究分析足月新生儿缺氧缺血性脑病[J].中国CT和MRI杂志,2015,13(1):30-31.

[19] 周旭峰,张丽雅,高志祥,等.早产儿缺氧缺血性脑病的MRI诊断[J].中国CT和MRI杂志,2014,12(3):8-10,48.

[20] Massaro AN,Evangelou I,Fatemi A,et al.White matter tract integrity and developmental outcome in newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia[J].Dev Med Child Neurol,2015,57(5):441-448.

(本文编辑:谢婷婷)

【收稿日期】2018-07-09